

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. H. Bredt

Morphologische und histometrische Untersuchungen an der Brustdrüse der Ratte bei hormonaler Stimulation und Involution

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Gisela Blume
aus Esens/Ostfriesland

Mainz 1970

1972

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. H. Bredt

Morphologische und histometrische Untersuchungen an der
Brustdrüse der Ratte bei hormonaler Stimulation
und Involution

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Gisela Blume
aus Esens/Ostfriesland

Mainz 1970

Dekan: Professor Dr. P. Schölmerich

Referent: Professor Dr. R. Bässler

Korreferent: Professor Dr. H. Bredt

Tag der mündlichen Prüfung: 7.8. JAN. 1972



Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Material und Methode	3
1. Tierexperimente	3
2. Histologische Bearbeitung	4
3. Histometrische Bearbeitung	4
4. Statistische Auswertung	7
III. Ergebnisse	10
1. Mit Östrogen behandelte, nicht kastrierte Tiere: Versuch zur Proliferation bis zum 20. Tag	10
2. Mit Östrogen behandelte, kastrierte Tiere: Versuch zur Proliferation bis zum 20. Tag	13
3. Vergleich des Parenchymgehaltes bei ka- strierten und nicht kastrierten mit Östro- gen behandelten Tieren	17
4. Mit Östrogen behandelte, kastrierte Tiere: Versuch zur Proliferation vom 20.-60. Tag	19
5. Mit Östrogen behandelte, kastrierte Tiere: Versuch zur Involution nach 20tägiger Hor- monbehandlung	19
6. Mit Östrogen und Progesteron behandelte, nicht kastrierte Tiere: Versuch zur Pro- liferation bis zum 20. Tag	23
7. Mit Östrogen und Progesteron behandelte, kastrierte Tiere: Versuch zur Prolifera- tion bis zum 20. Tag	23

	Seite
8. Vergleich des Parenchymgehaltes bei kastrierten und nicht kastrierten mit Östrogen und Progesteron behandelten Tieren	26
9. Mit Östrogen und Progesteron behandelte, kastrierte Tiere: Versuch zur Proliferation vom 20.-60. Tag	28
10. Mit Östrogen und Progesteron behandelte, kastrierte Tiere: Versuch zur Involution nach 20tägiger Hormonbehandlung	31
11. Statistische Analysen mit Hilfe des t-Tests und der Korrelationsrechnung	31
IV. Diskussion	37
1. Methodische Voraussetzungen	37
2. Histometrische Untersuchungsbefunde	39
a) Parenchym	39
b) Fettgewebe	45
c) Bindegewebe	47
d) Mastzellen	48
V. Zusammenfassung	51
VI. Literatur	54

I. Einleitung

Seitdem ROSENBERG (1922) als erster histologische Veränderungen der Mamma während des Cyclus beschrieb, haben viele Autoren den Hormoneinfluß auf die Brustdrüse unter physiologischen und experimentellen Bedingungen untersucht (MOSZKOWICZ, 1926; ASTWOOD u. GESCHICKTER, 1938; SELYE, 1940; CURTISS, 1949; ELLIOTT u. TURNER, 1951; LYONS et al., 1952 und 1953; KIRKHAM u. TURNER, 1954; MEUNIER u. ROUAULT, 1956). Die Veränderungen in der Mamma spielen sich am augenfälligsten an den Hauptkomponenten der Milchdrüse, nämlich an Parenchym, Fett- und Bindegewebe ab. Die meisten Autoren haben sich auf eine strukturelle Analyse und qualitative Beschreibung dieser Vorgänge beschränkt. Jedoch unterliegt dies subjektiven Maßstäben, die gegenwärtig nicht mehr als befriedigende Indikatoren für das Drüsenwachstum betrachtet werden können (FOLLEY, 1956; MUNFORD, 1964).

Deswegen gelangen immer häufiger histometrische Methoden zur Messung der Drüsenfläche (COWIE, 1949; RICHARDSON, 1953; SILVER, 1953; MACDONALD u. REECE, 1960), des Drüsenvolumens (BENSON, COWIE, COX u. GOLDZVEIG, 1957), der Alveolarweite (BÄSSLER u. FLÖRCHINGER, 1966) sowie chemische Methoden zur Messung des DNA-Gehaltes (KIRKHAM u. TURNER, 1953 und 1954; ANDERSON, BROOKRESON u. TURNER, 1961; SHINHA u. TUCKER, 1966) zur Anwendung, um die Zellproliferation quantitativ zu erfassen. Im Mittelpunkt dieser Untersuchungen steht zumeist nur eine

einzelne Gewebekomponente, überwiegend das Parenchym.

Es wurde aber bisher noch nicht untersucht, wie sich die einzelnen Gewebekomponenten im Laufe einer Behandlung mit Ovarialhormonen quantitativ ändern.

Aus diesem Grunde sollen in der vorliegenden Arbeit die Umbauvorgänge in Parenchym, Fett- und Bindegewebe in ihrer gegenseitigen Beeinflussung quantitativ analysiert werden. Ein Teil der Versuche wurde sowohl mit intakten wie mit ovariectomierten Tieren durchgeführt, um zu sehen, wie stark die Ovariectomie diese Vorgänge beeinflußt. In die Untersuchungen mit einbezogen wurden als ein besonderer Bestandteil des Bindegewebes die Mastzellen. Anlaß dazu gaben Arbeiten von BAGLIONI (1952), WESTIN u. ODEBLAD (1956), CONSTANTINIDES u. RUTHERDALE (1957), JOHANSSON u. WESTIN (1957) und BOSEILA (1963), die Schwankungen in der Anzahl der Mastzellen bei Verabfolgung von Sexualhormonen in Uterus, Vagina, Myocard und Mamma beschrieben.

II. Material und Methode

Die Brustdrüse von juvenilen weiblichen Albinoratten (Sprague-Dawley) wurde auf den Gehalt an Parenchym, Fett- und Bindegewebe sowie Mastzellen im Verlaufe einer Hormonbehandlung und nachfolgender Involution untersucht.

1. Tierexperimente

Ein Teil der Tiere war kastriert. Die Hormonbehandlung begann 5 Tage nach der Ovariectomie. Die Applikation der Hormone erfolgte in die Muskulatur des Oberschenkels. Die Hormonbehandlung gliedert sich in zwei Gruppen:

- a) Östrogenbehandlung: Tägliche Injektion von 5 γ Progynon (= Östradiol-benzoat). Verdünnung des Progynon mit indifferentem Cetiöl 1:50.
- b) Kombinierte Östrogen-Progesteronbehandlung: Tägliche Injektion von 5 γ Progynon (im Verhältnis 1:50 mit indifferentem Cetiöl verdünnt) und 1 mg Proluton (= Hydroxy-progesteron-kapronat) als Gemisch.

Die Tiere wurden jeweils am zweiten Tag nach Beendigung der Injektionen getötet bzw. wurde der zweite Tag nach Beendigung der Injektionen als erster Tag der Involution festgesetzt, da solange mit einer Nachwirkung der Hormone zu rechnen ist.

In kurzer Äthernarkose wurde jeweils die abdominale Milchdrüse entnommen.

Wie Abb. 1 zeigt, gliedert sich der Versuchsaufbau in zwei Hauptabschnitte, in die Östrogenbehandlung und die kombinierte Östrogen-Progesteronbehandlung. In jedem dieser Abschnitte wurde die Proliferation der Brustdrüse bis zum 20. und bis zum 60. Tage sowie die Involution nach 20tägiger Hormonbehandlung über einen Zeitraum von 40 Tagen untersucht. Bei der Proliferation bis zu 20 Tagen zeigte sich bei nicht kastrierten Tieren ein Einfluß der körpereigenen Ovarialhormone. Um von genau definierten Hormonmengen auszugehen, wurden die folgenden Versuche nur noch mit kastrierten Tieren ausgeführt. Die Anzahl der Tiere in jeder Gruppe ist aus den umrandeten Zahlen zu entnehmen, die Dauer der Behandlung bzw. der Involution aus den Zahlen darunter.

2. Histologische Bearbeitung

Die Gewebstücke wurden in 4%igem Formalin, das mit Calciumcarbonat gesättigt war, fixiert. Die Einbettung erfolgte in Paraffin; von den so gewonnenen Gewebblöcken wurden 5 µ dicke Schnitte angefertigt, die mit 0,25%igem Toluidinblau gefärbt wurden.

3. Histometrische Bearbeitung

Zur Anwendung gelangte das von CHALKLEY (1943) beschriebene Punktzählverfahren zur Schätzung des proportionalen Volumens, welches von verschiedenen Komponenten eines Gewebes eingenommen wird.

Das Prinzip des Punktzählverfahrens ist folgendes:

Man stellt im Mikroskop ein zufälliges Gesichtsfeld eines

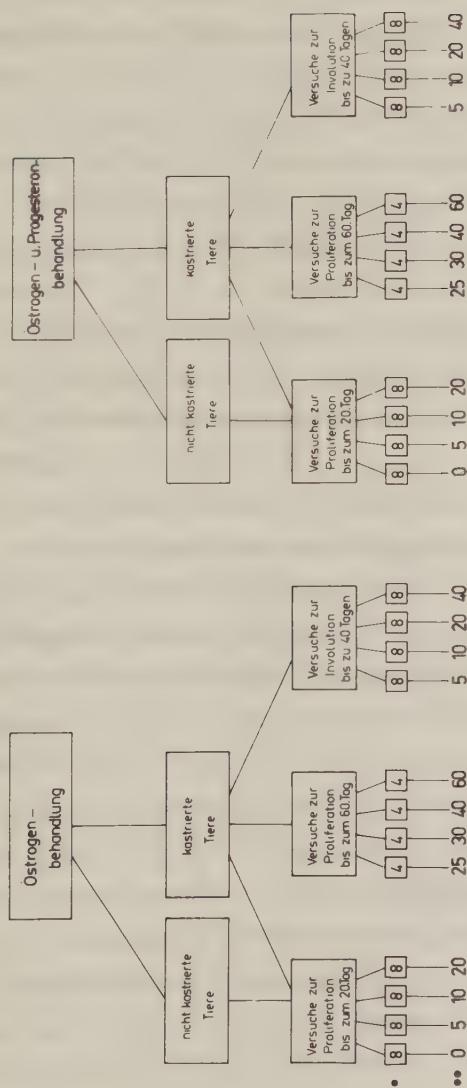


Abb. 1: Schema des Versuchsaufbaus (Erläuterungen siehe Text).

histologischen Schnittes ein. Ein einfaches Muster von Punkten liegt in Form eines Zählnetzes so im Okular des Mikroskopes, daß die Punkte gleichzeitig mit dem histologischen Präparat scharf abgebildet werden. Die Punkte, welche auf die zu zählende Substanz fallen, werden gezählt. Diese Punkte bezeichnet man als Treffer (HAUG, 1955). Die Anzahl der Treffer verhält sich wie die Fläche der auszuwertenden Substanz bzw. bei konstanter Schnittdicke wie deren Volumen.

Für die vorliegenden Untersuchungen wurde ein Zählnetz von 1 cm^2 Größe mit 25 Punkten pro Gesichtsfeld benutzt. Die Punkte waren reihenweise gegeneinander versetzt angeordnet (ATTARDI, 1953). Die Vergrößerung des Objektivs betrug 40x, die des Okulars 8x, so daß daraus eine 320-fache Gesamtvergrößerung resultiert. Die Treffer für Parenchym, Fett- und Bindegewebe sowie die Anzahl der Mastzellen pro Gesichtsfeld wurden getrennt aufgezeichnet. Unter die Bezeichnung Parenchym fallen hierbei das Drüsenepithel, das Drüsen- oder Alveolarlumen, das Epithel des Gangsystems sowie dessen Lumen. Unter die Bezeichnung Bindegewebe fallen außer dem eigentlichen Bindegewebe noch Gefäße und Nerven.

Jeweils 20 Gesichtsfelder wurden von jedem Präparat ausgezählt, und zwar so, daß ein Gesichtsfeld an das vorherige angrenzte, um eine möglichst große Fläche des Präparates zu durchlaufen.

4. Statistische Auswertung

Aus den Werten der 20 Gesichtsfelder pro Präparat wurde der Mittelwert $\bar{x}$ für jedes Tier nach der Formel $\bar{x} = (\sum_{i=1}^n x_i) / n$ mit $n=20$ für Parenchym, Fett- und Bindegewebe sowie Mastzellen pro Gesichtsfeld errechnet. Aus diesen Mittelwerten $\bar{x}$ aller Tiere einer Gruppe (gleiche Behandlungsart, gleiche Behandlungsdauer) wurde der Mittelwert der gesamten Gruppe nach der Formel $\bar{\bar{x}} = (\sum_{i=1}^{n'} \bar{x}_i) / n'$ mit $n' = 8$ bzw. 4 ermittelt. Dieser ist in den Kurven eingezeichnet. Außerdem wurde die Standardabweichung nach der Formel $s = \sqrt{\sum_{i=1}^n (\bar{x}_i - \bar{\bar{x}})^2 / (n' - 1)}$ berechnet. Diese ist in den Kurven als senkrechter Strich, vom Mittelwert ausgehend, eingetragen.

Beim Vergleich der Kurven der Proliferation bis zum 20. Tag ist ein Unterschied der Mittelwerte des Parenchymgehaltes zwischen kastrierten und nicht kastrierten Tieren bei beiden Arten der Behandlung zu beobachten. Um zu sichern, daß diese Unterschiede größer sind als zufällig zu erwarten ist, wurde eine Varianzanalyse durchgeführt.

Für die varianzanalytische Auswertung wurde ein 3-faktorielles partiell hierarchisches Modell mit gemischten Effekten verwendet. Die drei Einflußgrößen waren Kastration, Zeitpunkte der Untersuchung und Tiere. Da zu jedem Zeitpunkt andere Tiere untersucht wurden und die Tiere in den Gruppen mit und ohne Ovariectomie nicht identisch waren, sind im varianzanalytischen Modell die Faktoren

Ovarektomie und Zeitpunkte dem Faktor Tiere übergeordnet. Die Berechnung des korrekten F-Testes erfolgte nach den Regeln von DIXON (1960) und LE ROY (1965). Neben dem Nachweis der Einzelfaktoren kann mit Hilfe der Varianzanalyse geprüft werden, ob sich die Faktoren in ihrer Wirkung gegenseitig beeinflussen (Wechselwirkung).

Neben der varianzanalytischen Auswertung wurde für einige sachlich besonders interessierende Einzelvergleiche der t-Test für unverbundene Stichproben angewendet. Mit Hilfe der Prüfgröße

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_1} (x_{i1} - \bar{x}_1)^2 + \sum_{i=1}^{n_2} (x_{i2} - \bar{x}_2)^2}{n_1 + n_2 - 2}} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}$$

kann nachgewiesen werden, ob sich zwei Mittelwerte überzufällig voneinander unterscheiden.

Außerdem wurde mit Hilfe der Korrelationsrechnung geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen Bindegewebsgehalt und Mastzellenzahl pro Gesichtsfeld besteht und welche Straffheit dieser Zusammenhang hat. Hierzu wurde der Korrelationskoeffizient r nach folgender Formel berechnet:

$$r = \frac{S_{xy}}{\sqrt{S_{xx} \cdot S_{yy}}}$$

$$\text{mit } S_{xy} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y}),$$

n = Zahl der Fälle,

x_i, y_i = Wertepaar für den i -ten Fall,

$$S_{xx} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2,$$

$$S_{yy} = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2.$$

Der Korrelationskoeffizient r kann Werte von -1 bis $+1$ annehmen, wobei $r = +1$ eine vollständige positive Korrelation bedeutet, d.h. für wachsendes x wächst y , während $r = -1$ eine vollständige negative Korrelation bedeutet, d.h. für wachsendes x nimmt y ab; ein Korrelationskoeffizient von 0 besagt, daß zwischen den Variablen kein Zusammenhang besteht.

III. Ergebnisse

1. Mit Östrogen behandelte, nicht kastrierte Tiere:

Versuch zur Proliferation bis zum 20. Tag (vgl. Abb. 2 und 3)

Der Gehalt der Brustdrüse an Parenchym, d.h. der Parenchymanteil pro Volumeneinheit Brustdrüse nimmt bis zum 10. Tag der Behandlung zu, besonders stark in den ersten 5 Tagen. In dieser Zeit ist ein Anstieg des Parenchymgehaltes von ca. 8% des gesamten Drüsengewebes bei unbehandelten Tieren auf ca. 56% am 5. Tag zu verzeichnen. Am 10. Tag ist der maximale Wert von ca. 68% erreicht, woraufhin es wieder zu einer Abnahme auf 58% kommt.

Während Zahlenangaben über die Gewebsanteile genau den Tagen der Gewebsentnahme entsprechen, beziehen sich Aussagen über die Kurvenverläufe (Minima, Maxima, beständiges Steigen usw.) allein auf die graphischen Darstellungen, die durch geradlinige Verbindung der am 0., 5., 10., 20., 25., 40. und 60. Tag gewonnenen Daten entstanden sind. Das bedeutet beispielsweise, daß ein Maximum für einen Gewebsbestandteil, das am 10. Tag beschrieben wird, in Wirklichkeit sowohl etwas früher als auch etwas später auftreten kann; mit Sicherheit ist hierbei aber zu sagen, daß es am 5. Tag noch nicht erreicht ist, am 20. Tag aber bereits überschritten ist.

Der Gehalt an Fettgewebe zeigt gegenüber dem Paren-

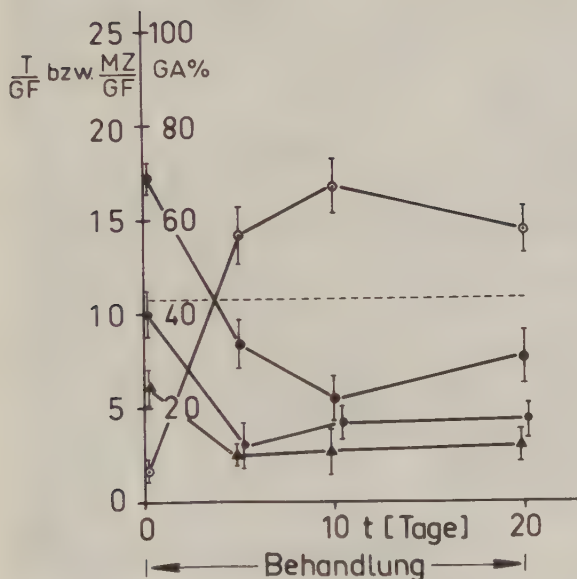


Abb. 2: Quantitative Strukturwandlungen der Mamma bei nicht kastrierten weiblichen Albinoratten während 20tägiger Östrogenbehandlung. Ordinate: Treffer pro Gesichtsfeld ($\frac{T}{GF}$) bzw. Mastzellen pro Gesichtsfeld ($\frac{MZ}{GF}$) und Gewebsanteil (GA) in Prozent; Abszisse: Zeit. —○—○— Parenchym, —●—●— Fettgewebe, —▲—▲— Bindegewebe, —*—*— Mastzellen, —○— Standardabweichung.

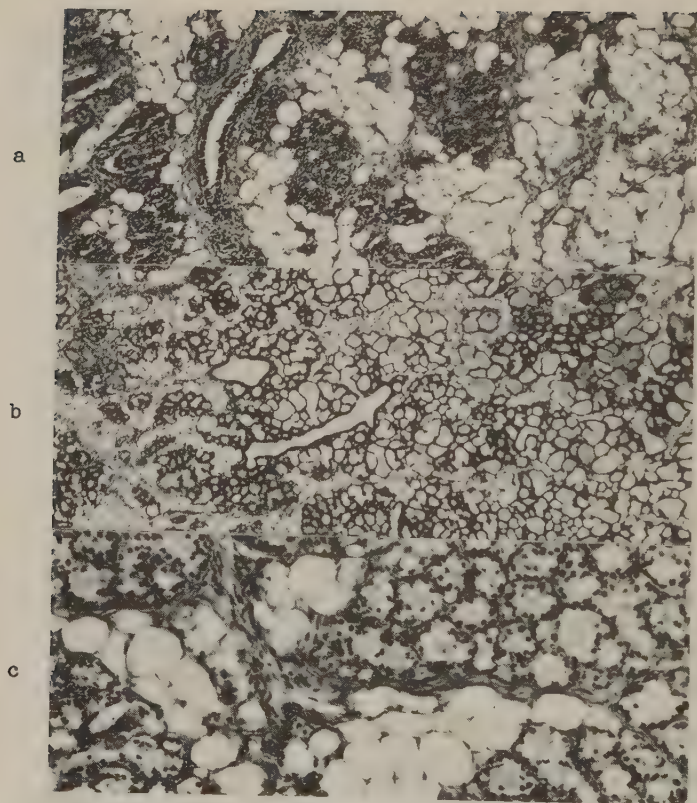


Abb. 3: Proliferationszustand der Mamma nach Östrogenbehandlung nicht kastrierter Tiere.

a. Gang- und Läppchensprossungen ohne Sekretion am 5. Behandlungstag. Vgr. 35x.

b. Starke Drüsenentfaltung mit Läppchenbildung und Sekretion am 10. Behandlungstag. Vgr. 35x.

c. Läppchenbildung mit lebhafter Sekretion am 20. Behandlungstag. Vgr. 70x.

chymgehalt einen spiegelbildlichen Verlauf mit einem steilen Abfall in den ersten 5 Tagen, einem minimalen Wert von ca. 22% am 10. Tag und anschließend Anstieg um ca. 8%. Gleiche Anteile von Parenchym und Fettgewebe liegen zwischen dem 3. und 4. Tag vor, was in Abb. 2 aus dem Schnittpunkt der entsprechenden Kurven abzulesen ist.

Sowohl Bindegewebsgehalt wie die Anzahl der Mastzellen pro Volumeneinheit sinken bis zum 5. Tag und bleiben dann etwa konstant.

2. Mit Östrogen behandelte, kastrierte Tiere: Versuch zur Proliferation bis zum 20. Tag (vgl. Abb. 4A und 5 a, b)

Der Gehalt der Mamma an Parenchym steigt im Laufe der Behandlung bis zum 10. Tag, und zwar am stärksten in den ersten 5 Tagen. Danach erfolgt ein weiterer Anstieg bis zu einem maximalen Wert von ca. 55% am 10. Tag. In der nachfolgenden Zeit fällt der Parenchymgehalt auf ca. 45% am 20. Tag ab.

Der Gehalt an Fettgewebe zeigt demgegenüber einen spiegelbildlichen Verlauf mit einem Abfall in den ersten Tagen, einem Minimum am 10. Tag und einem nachfolgenden Anstieg auf ca. 44% des Drüsenvolumens.

Die Treffer für Bindegewebe und die Konzentration der Mastzellen bleiben in den ersten 5 Tagen nahezu konstant, um dann zwischen dem 5. und 10. Tag plötzlich abzufallen und dann weiterhin fast konstant zu bleiben.

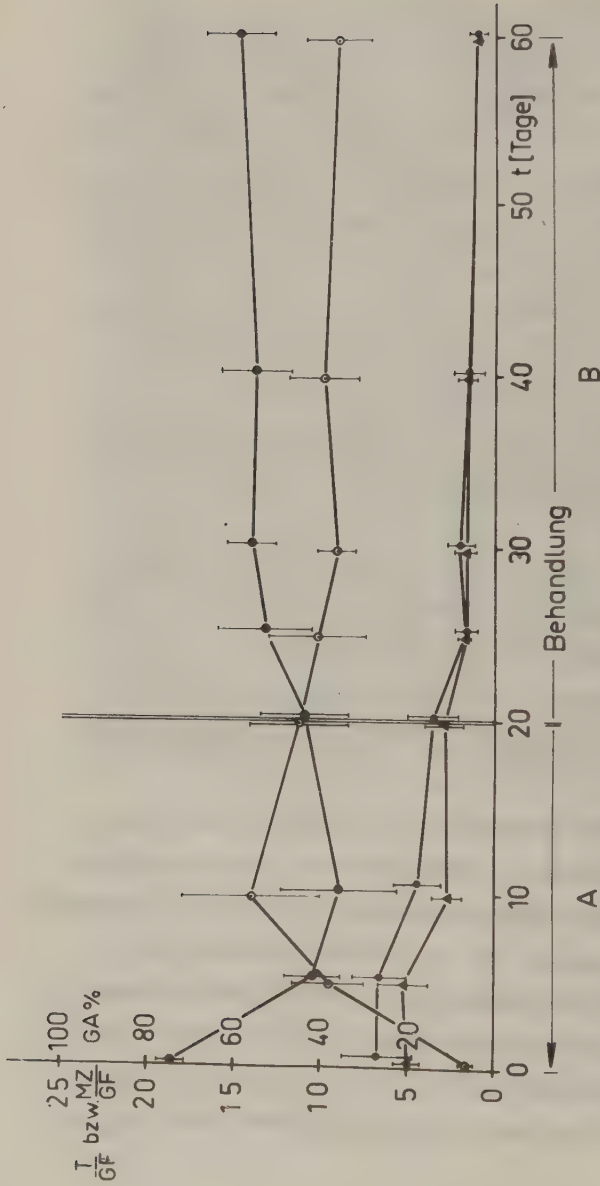


Abb. 4: Quantitative Strukturwandlungen der Mamma bei kastrierten weiblichen Albinoratten während 20tägiger (A) und bis zu 60 Tagen fortgeführter (B) Östrogenbehandlung. Ordinate: Treffer pro Gesichtsfeld ($\frac{I}{GF}$) bzw. Mastzellen pro Gesichtsfeld ($\frac{MZ}{GF}$) und Gewebsanteil (GA) in Prozent; Abszisse: Zeit. $\circ$ — $\circ$ Parenchym, $\bullet$ — $\bullet$ Fettgewebe, $\circ$ — $\circ$ Bindegewebe, $\bullet$ — $\bullet$ Mastzellen, $\pm$ Standardabweichung.

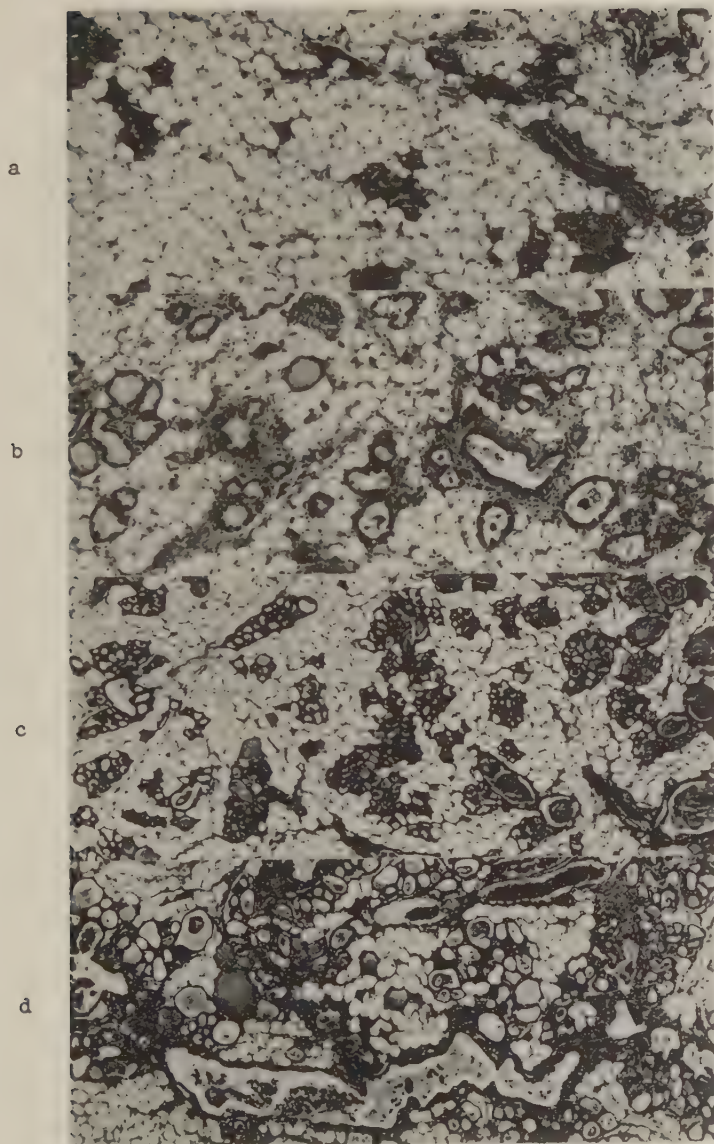


Abb. 5 (Legende siehe Seite 16).

Abb. 5: Drüsenproliferation der Mamma nach Östrogenbehandlung kastrierter Tiere.

a. Kastrierte, unbehandelte Kontrolle. Vgr. 70x.

b. Proliferationszustand nach 5tägiger Östrogenbehandlung mit angedeuteter lobulärer Entfaltung, Gangektasie und Sekretion. Circumductuläres Mesenchym breit und zellreich. Große dunkle Zellen sind Mastzellen. Vgr. 70x.

c. Zustand nach 30tägiger Östrogenbehandlung mit Läppchenbildung und Sekretretention in kleinen Gängen und Alveolen. Vgr. 35x.

d. Zustand nach 40tägiger Behandlung mit starker lobulärer Entfaltung, Sekretretention, beginnender Konkrementbildung und intra- sowie circumlobulärer Fibrose. Vgr. 35x.

3. Vergleich des Parenchymgehaltes bei kastrierten und nicht kastrierten mit Östrogen behandelten Tieren (vgl. Abb. 6)

Die Mittelwerte des Parenchymgehaltes liegen bei den nicht kastrierten Tieren höher als bei den kastrierten. Um zu prüfen, ob diese Differenzen signifikant sind, wurde eine Varianzanalyse durchgeführt.

Die Ergebnisse der Varianzanalyse sind aus Tab. 1 zu entnehmen:

Tab. 1: Ergebnisse der Varianzanalyse zum Vergleich des Parenchymgehaltes bei kastrierten und nicht kastrierten mit Östrogen behandelten Tieren.

FG = Anzahl der Freiheitsgrade

MAQ = mittleres Abweichungsquadrat

$P < 0,01$ statistisch signifikant

$P < 0,05$ statistisch auffällig

Einflußgrößen		FG	MAQ	F	Signifikanz
1	Ovarektomie	1	2817,34	35,83	$P < 0,01$
2	Zeitpunkte	3	11330,41	114,13	$P < 0,01$
3(1,2)	Tiere	56	78,61	9,09	$P < 0,01$
12		3	308,71	3,92	$P < 0,05$
	Wiederholungen	1216	8,64		
	Total	1279			

Aus der Tabelle ist also zu entnehmen, daß eine Ovar-ektomie bei Östrogenbehandlung zu statistisch signifi-

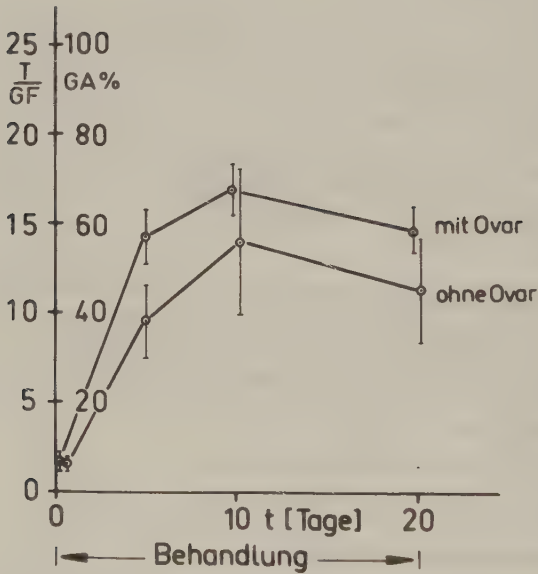


Abb. 6: Vergleich des Parenchymanteils der Mamma bei nicht kastrierten und kastrierten weiblichen Albinoratten während 20tägiger Östrogenbehandlung. Ordinate: Treffer pro Gesichtsfeld ($\frac{T}{GF}$) und Gewebsanteil (GA) in Prozent; Abszisse: Zeit. $\pm$ Standardabweichung.

kanten Unterschieden des Parenchymgehaltes im Vergleich zu nicht kastrierten Tieren führt. Ebenso besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten der Behandlung, d.h. zwischen 0 und 5 Tagen, zwischen 5 und 10 Tagen und zwischen 10 und 20 Tagen der Behandlung.

Die Wechselwirkung zwischen Kastration und Zeitpunkten ist statistisch auffällig, d.h. bei Tieren mit Ovar kommt es zu einem stärkeren Anstieg des Parenchymwachstums.

4. Mit Östrogen behandelte, kastrierte Tiere: Versuch zur Proliferation vom 20.-60. Tag (vgl. Abb. 4B und 5 c,d und 7)

Wird nach dem 20. Tag noch weiter mit Östrogen behandelt, fällt der Parenchymgehalt fortlaufend bis zum 30. Tag der Behandlung und bleibt dann konstant auf einem Wert von ca. 36% des Drüsengewebes.

Entsprechend steigt der Gehalt an Fettgewebe bis zum 30. Tag auf ca. 52% und behält anschließend diesen Wert bei.

Der Gehalt an Bindegewebe und Mastzellen zeigt nach dem 20. Tag keine wesentlichen Veränderungen mehr.

5. Mit Östrogen behandelte, kastrierte Tiere: Versuch zur Involution nach 20tägiger Hormonbehandlung (vgl. Abb. 8B und 9)

Wird die Behandlung nach 20 Tagen abgebrochen, kommt es zu einem plötzlichen Abfall des Parenchyms in den



Abb. 7: Starke lobuläre Drüsenproliferation nach 40tägiger Östrogenbehandlung kastrierter Tiere. In erweiterten Gängen und vereinzelt Alveolen Sekretretention und Ausbildung scholliger, konkrementartiger Präzipitate mit unterschiedlich dichter Matrix. Wabige Strukturen stellen Fetttröpfchen in den Alveolen dar.

a. Übersichtsbild. Vgr. 35x.

b. Ausschnittsvergrößerung. Vgr. 230x.

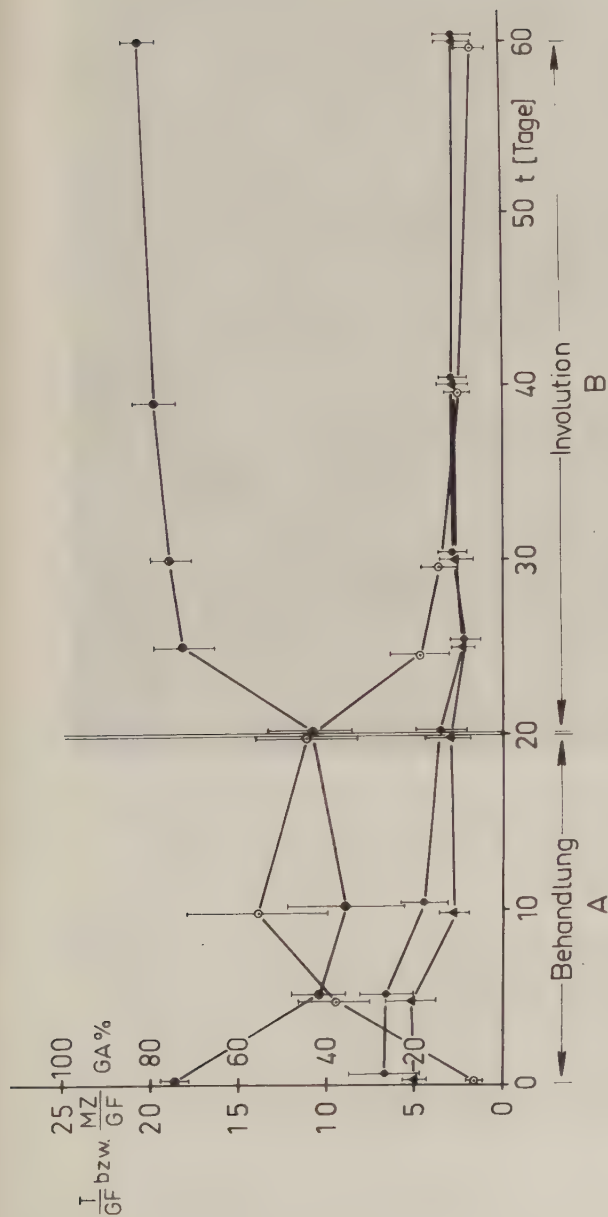


Abb. 8: Quantitative Strukturwandlungen der Mamma bei kastrierten weiblichen Albinoratten während 20tägiger Östrogenbehandlung (A) und der sich anschließenden Involution (B). Ordinate: Treffer pro Gesichtsfeld ($\frac{I}{GF}$) bzw. Mastzellen pro Gesichtsfeld ($\frac{MZ}{GF}$) und Gewebsanteil (GA) in Prozent; Abszisse: Zeit. ○—○ Parenchym, ●—● Fettgewebe, ▲—▲ Bindegewebe, ♦—♦ Mastzellen, ♦ Standardabweichung.

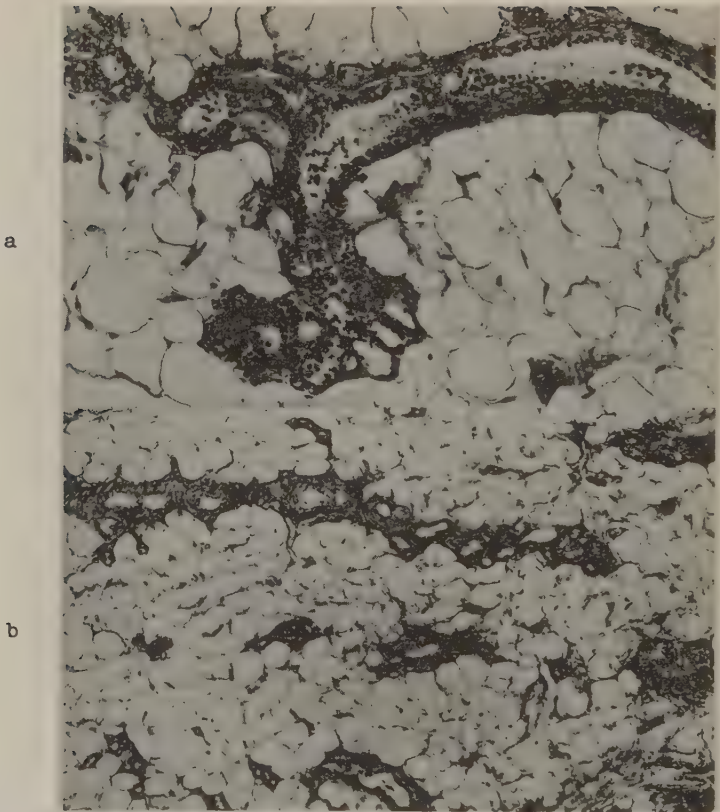


Abb. 9: Involutionzustand der Mamma nach Beendigung einer Injektionsbehandlung kastrierter Tiere mit Östrogen von 20 Tagen.

a. Nach 10tägiger Involution weitgestellter Ausführungsgang mit Residuen eines kollabierten Läppchens. Keine auffällige Fibrosierung. Vgr. 70x.

b. Nach 40tägiger Involution starke Rückbildung bis auf die Drüsengänge und circumductuläre Fibrose. Vgr. 35x.

ersten 5 Tagen. Nach 20 Tagen Involution ist der Wert von unbehandelten Tieren nahezu wieder erreicht; jedoch zeigt sich noch eine leichte Abnahme. Die Kurve, die den Fettgehalt darstellt, verläuft genau spiegelbildlich dazu. Bindegewebe und Mastzellenkonzentration zeigen eine leichte Tendenz zur Zunahme.

6. Mit Östrogen und Progesteron behandelte, nicht kastrierte Tiere: Versuch zur Proliferation bis zum 20. Tag
(vgl. Abb. 10)

Der Gehalt an Parenchym steigt im Laufe der Behandlung gleichförmig und stetig an bis zu einem Wert von ca. 74% am 20. Tag. Die Zunahme erfolgt bis zum 10. Tage gleichmäßig stark, danach etwas langsamer. Der Fettgehalt sinkt bis zum 10. Tage der Behandlung und bleibt dann bis zum 20. Tag weitgehend konstant. Die Überschneidung der Kurven für Parenchym und Fettgewebe erfolgt etwa am 4. Tag.

Das Bindegewebe nimmt gleichmäßig ab von ca. 24% bei unbehandelten Tieren auf ca. 10% am 20. Tag der Behandlung. Die Mastzellkonzentration zeigt bis zum 10. Tag eine starke Abnahme, danach nur noch gering fallende Tendenz.

7. Mit Östrogen und Progesteron behandelte, kastrierte Tiere: Versuch zur Proliferation bis zum 20. Tag
(vgl. Abb. 11A und 15 a, b)

Die Kurve, die den Parenchymgehalt charakterisiert,

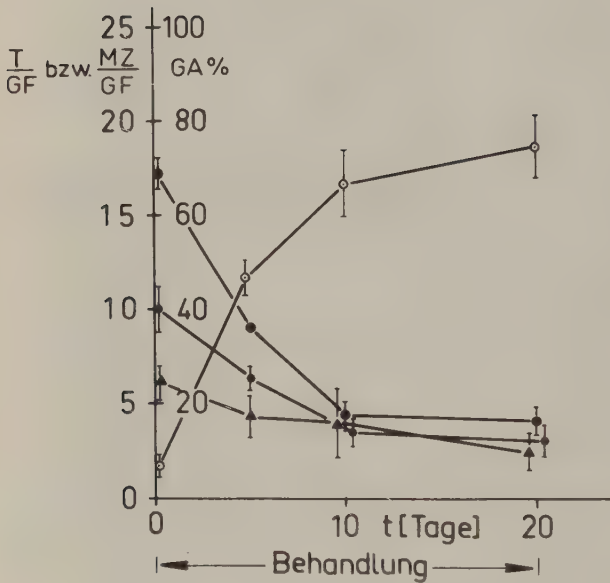


Abb. 10: Quantitative Strukturwandlungen der Mamma bei nicht kastrierten weiblichen Albinoratten während 20-tägiger kombinierter Östrogen-Progesteronbehandlung. Ordinate: Treffer pro Gesichtsfeld ($\frac{T}{GF}$) bzw. Mastzellen pro Gesichtsfeld ($\frac{MZ}{GF}$) und Gewebsanteil (GA) in Prozent; Abszisse: Zeit. ○—○ Parenchym, ●—● Fettgewebe, ▲—▲ Bindegewebe, *—* Mastzellen, —○ Standardabweichung.

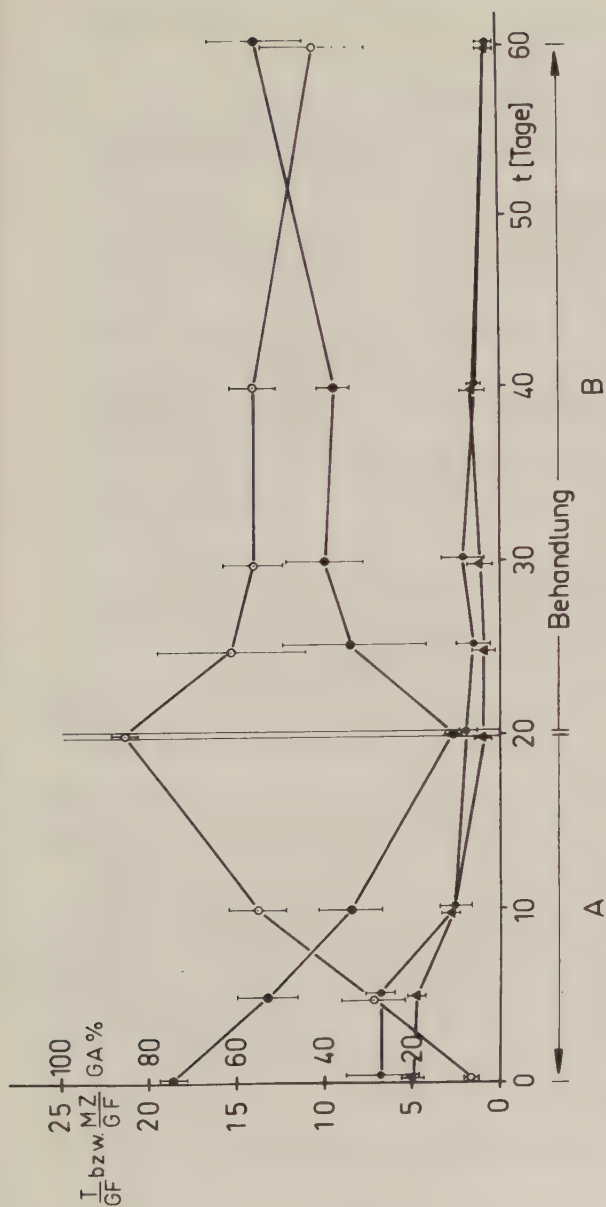


Abb. 11: Quantitative Strukturwandlungen der Mamma bei kastrierten weiblichen Albinoratten während 20tägiger (A) und bis zu 60 Tagen fortgeführter (B) kombinierter Östrogen-Progesteronbehandlung. Ordinate: Treffer pro Gesichtsfeld ($\frac{T}{GF}$) bzw. Mastzellen pro Gesichtsfeld ($\frac{MZ}{GF}$) und Gewebsanteil (GA) in Prozent; Abszisse: Zeit. $\circ$ — $\circ$ Parenchym, $\bullet$ — $\bullet$ Fettgewebe, $\blacktriangle$ — $\blacktriangle$ Bindegewebe, $\ast$ — $\ast$ Mastzellen, $\circ$ — $\circ$ Standardabweichung.

zeigt einen gleichmäßigen, stetigen Anstieg auf ca. 85% am 20. Tag.

Entsprechend spiegelbildlich verläuft die Kurve, die den Gehalt an Fettgewebe darstellt, d.h. sie fällt gleichmäßig ab.

Eine Überschneidung der Kurven erfolgt zwischen dem 7. und 8. Tag.

Der relative Bindegewebsgehalt bleibt in den ersten 5 Tagen nahezu konstant und fällt dann langsam ab. Die Mastzellenkonzentration ändert sich ebenfalls bis zum 5. Tage nicht, fällt dann bis zum 10. Tag stark ab und behält anschließend den Wert bis zum 20. Tag bei.

8. Vergleich des Parenchymgehaltes bei kastrierten und nicht kastrierten mit Östrogen und Progesteron behandelten Tieren (vgl. Abb. 12)

Die Mittelwerte des Parenchymgehaltes der kastrierten und nicht kastrierten Tiere unterscheiden sich. Um nachzuprüfen, ob diese Unterschiede signifikant sind, wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse der Varianzanalyse sind aus Tab. 2 zu entnehmen. Aus ihr ist abzulesen, daß die Unterschiede im Parenchymgehalt bei kastrierten und nicht kastrierten Tieren signifikant sind. Ebenso besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten der Behandlung.

Die Wechselwirkung zwischen Kastration und Zeitpunkten

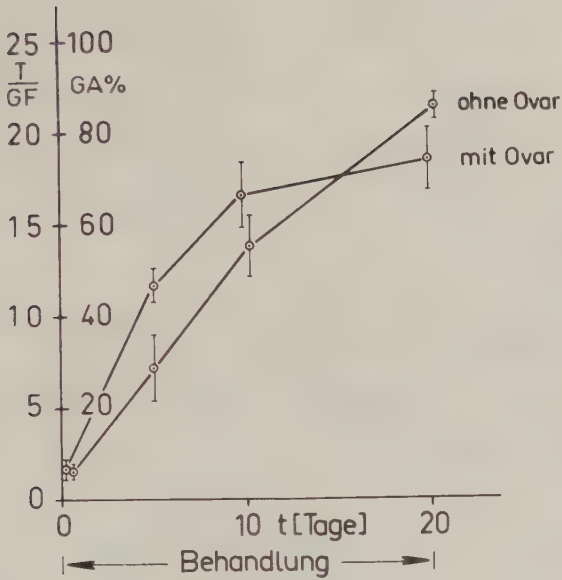


Abb. 12: Vergleich des Parenchymanteils der Mamma bei nicht kastrierten und kastrierten weiblichen Albino-ratten während 20tägiger kombinierter Östrogen-Pro-gesteronbehandlung. Ordinate: Treffer pro Gesichtsfeld ($\frac{T}{GF}$) und Gewebsanteil (GA) in Prozent; Abszisse: Zeit.

—○— Standardabweichung.

zeigt auch statistische Signifikanz, d.h. bei Tieren mit Ovar kommt es anfangs zu einem stärkeren Anstieg des Parenchymwachstums.

Tab. 2: Ergebnisse der Varianzanalyse zum Vergleich des Parenchymgehaltes bei kastrierten und nicht kastrierten mit Östrogen und Progesteron behandelten Tieren.

FG = Anzahl der Freiheitsgrade

MAQ = mittleres Abweichungsquadrat

$P < 0,01$ statistisch signifikant

Einflußgrößen		FG	MAQ	F	Signifikanz
1	Ovarektomie	1	345,49	8,83	$P < 0,01$
2	Zeitpunkte	3	20110,65	514,33	$P < 0,01$
3(1,2)	Tiere	56	39,10	4,77	$P < 0,01$
12	.	3	855,81	21,88	$P < 0,01$
	Wiederholungen	1216	8,18		
	Total	1279			

9. Mit Östrogen und Progesteron behandelte, kastrierte Tiere: Versuch zur Proliferation vom 20.-60. Tag
(vgl. Abb. 11B und 13)

Werden die Tiere über den 20. Tag hinaus mit Östrogen und Progesteron behandelt, nimmt der relative Gehalt an Parenchym bis zum 30. Tage ab; die Kurve zeigt im weiteren Verlauf ein Plateau vom 30. bis 40. Tag und

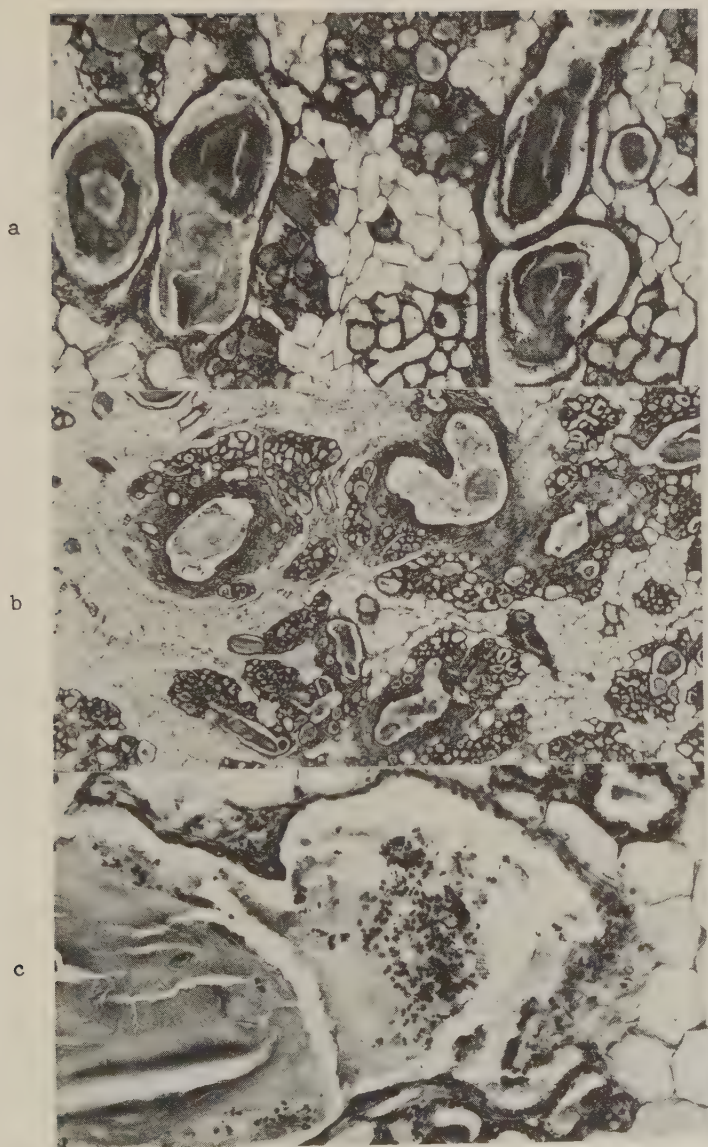


Abb. 13 (Legende siehe Seite 30).

Abb. 13: Drüsenstruktur nach kombinierter Östrogen-Progesteronbehandlung kastrierter Tiere.

a. Am 30. Tage der Behandlung neben lobulärer Entwicklung stark erweiterte Milchgänge mit retiniertem, stark eingedicktem Sekret. Vgr. 70x.

b. Am 40. Tage der Behandlung neben starker Gangektasie mit Sekretretention partielle Involution der Drüsenläppchen mit ausgeprägter circumcanaliculärer und circumductulärer Fibrose. Vgr. 35x.

c. Ausschnittsvergrößerung eines Gangabschnittes am 40. Involutionstag. In dem eingedickten Sekret eine granuläre Ausfällung von Konkrementen. Vgr. 230x.

fällt dann weiter ab.

Der relative Fettgehalt steigt genau reziprok dazu an. Im Verlauf ist ebenso ein Plateau zwischen dem 30. und 40. Tag festzustellen. Nach dem 52. Tag der Behandlung überwiegt wieder der Fettgewebsanteil den Anteil des Parenchyms im gesamten Drüsenaufbau. Bindegewebsgehalt und Mastzellenkonzentration zeigen keine wesentlichen Veränderungen nach dem 20. Tag.

10. Mit Östrogen und Progesteron behandelte, kastrierte Tiere: Versuch zur Involution nach 20tägiger Hormonbehandlung (vgl. Abb. 14B und 15 c)

Wird die Hormonbehandlung mit Östrogen und Progesteron nach 20 Tagen abgebrochen, so fällt der relative Gehalt an Parenchym rapide ab. Nach 20 Tagen Involution ist der Wert von unbehandelten Tieren schon fast wieder erreicht; jedoch zeigt sich noch eine leichte Abnahme.

Die Kurve für den Fettgehalt verläuft spiegelbildlich dazu. Der Fettgewebsanteil überwiegt den Parenchymgehalt schon nach 5 Tagen Involution.

Eine wesentliche Veränderung von Bindegewebsgehalt und Mastzellenkonzentration ist nicht zu erkennen. Ein leichter Anstieg ist zu verzeichnen.

11. Statistische Analysen mit Hilfe des t-Tests und der Korrelationsrechnung

Vergleicht man die Kurven des Parenchymgehalts bei nicht kastrierten, mit Östrogen behandelten Tieren

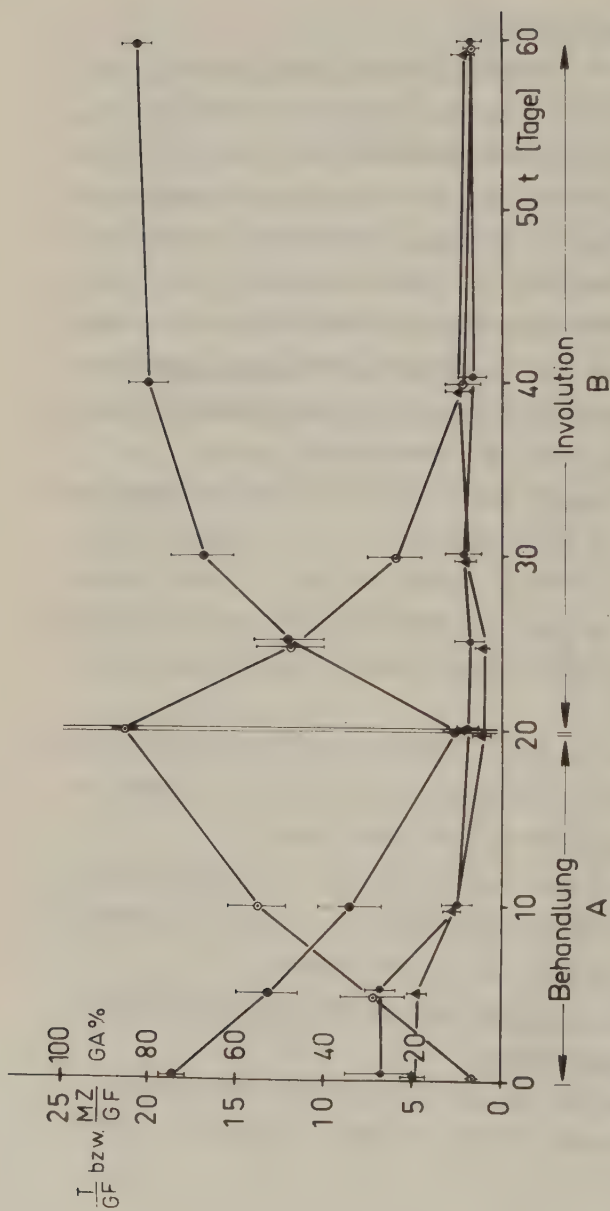


Abb. 14: Quantitative Strukturwandlungen der Mamma bei kastrierten weiblichen Albinoratten während 20tägiger kombinierter Östrogen-Progesteronbehandlung (A) und der sich anschließenden Involution (B). Ordinate: Treffer pro Gesichtsfeld ($\frac{I}{GF}$) bzw. Mastzellen pro Gesichtsfeld ($\frac{MZ}{GF}$) und Gewebsanteil (GA) in Prozent; Abszisse: Zeit. ○—○ Parenchym, ●—● Fettgewebe, ▲—▲ Bindegewebe, *—* Mastzellen, —○— Standardabweichung.

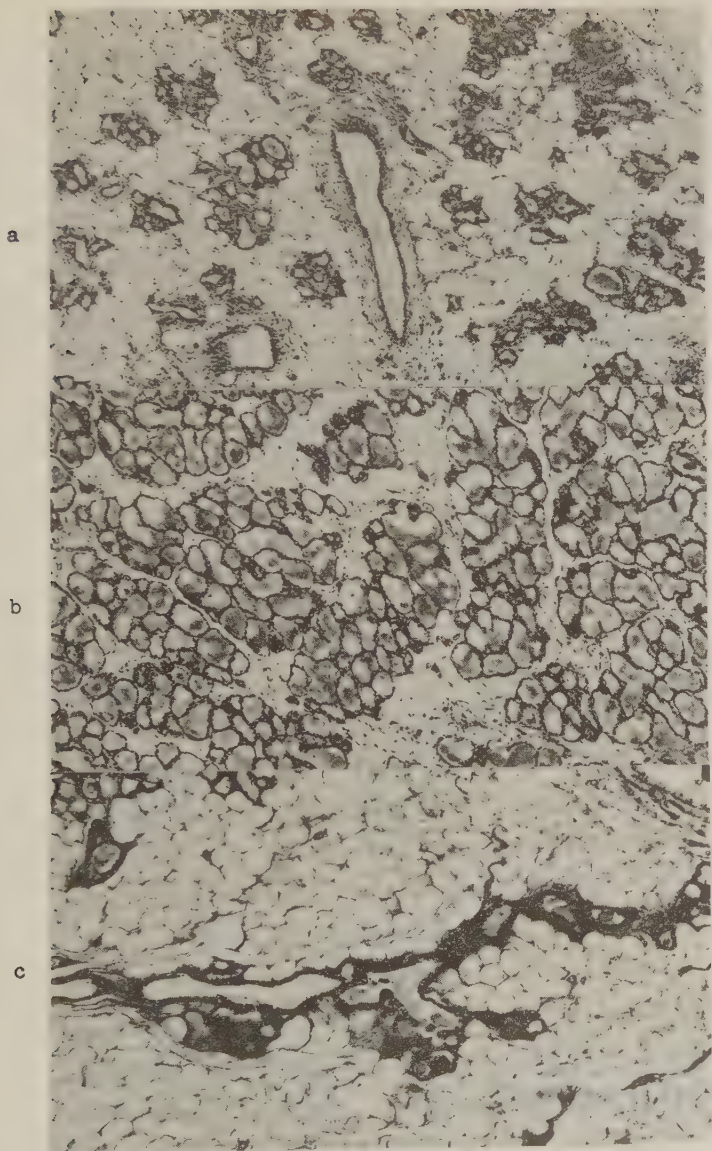


Abb. 15 (Legende siehe Seite 34).

Abb. 15: Proliferations- und Involutionenzustand der Mamma nach kombinierter Östrogen-Progesteronbehandlung kastrierter Tiere.

a. Nach 5tägiger Injektionsbehandlung lobuläre Entfaltung mit ungleichmäßig ausgeprägter Sekretion. Vgr. 35x.

b. Nach 20tägiger Behandlung starke Lobulusbildung mit lebhafter und gleichmäßig ausgeprägter Sekretion. Vgr. 70x.

c. Involutionenzustand am 10. Tag nach Beendigung der Behandlung. Residuen kleiner Läppchen und erweiterte Gänge. Herdförmige Retention eines stark viskösen Sekretes. Vgr. 70x.

mit den Kurven des Parenchymgehalts bei nicht kastrierten, mit Östrogen und Progesteron behandelten Tieren und führt man den entsprechenden Vergleich bei den Kurven für die kastrierten Tiere durch, so ergibt sich, daß bei beiden Gegenüberstellungen das Maximum des Parenchymgehalts bei den mit Östrogen behandelten Tieren früher auftritt und geringer ist als bei den mit Östrogen und Progesteron behandelten Tieren. Die Signifikanz dieser Unterschiede bestätigte der t-Test: Signifikanz $P < 0,01$.

Beim Vergleich der Kurven der Involution nach 20-tägiger Hormonbehandlung mit denen der Proliferation bis zum 60. Tag fällt auf, daß der Parenchymgehalt in beiden Fällen nach dem 20. Tag der Behandlung abfällt. Jedoch ist der Abfall bei der Involution wesentlich stärker als bei fortgeführter Behandlung. Der t-Test ergab, daß die Mittelwerte schon nach 10 Tagen Involution signifikant niedriger sind als bei den Tieren, die weiterbehandelt wurden. Dies gilt sowohl für die Östrogenbehandlung als auch für die kombinierte Östrogen-Progesteronbehandlung.

In allen Versuchsabschnitten zeigt sich, daß die Kurve für den Bindegewebsgehalt nahezu parallel zu der Kurve für die Mastzellenzahl pro Gesichtsfeld verläuft. Aus diesem Grunde wurde mit der Korrelationsrechnung geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Größen besteht. In Tab. 3 sind die

Ergebnisse der Korrelationsrechnung zusammengestellt.

Tab. 3: Zusammenhang zwischen Bindegewebsgehalt und Anzahl der Mastzellen pro Gesichtsfeld.

nk = nicht kastriert,

k = kastriert

Ö = Östrogen

P = Progesteron

Tier- gruppe	Behand- lung	Stadium	Anzahl d. Tiere	Korrel.- koeff. (r)	Signifikanz
nk	Ö	Proliferation (bis 20. Tag)	32	0,87	$P < 0,01$
k	Ö	Proliferation (bis 20. Tag)	32	0,58	$P < 0,01$
k	Ö	Proliferation (20.-60. Tag)	20	0,67	$P < 0,01$
k	Ö	Involution (nach 20. Tag)	35	0,70	$P < 0,01$
nk	Ö u. P	Proliferation (bis 20. Tag)	32	0,74	$P < 0,01$
k	Ö u. P	Proliferation (bis 20. Tag)	32	0,84	$P < 0,01$
k	Ö u. P	Proliferation (20.-60. Tag)	20	0,50	$P < 0,05$
k	Ö u. P	Involution (nach 20. Tag)	36	0,24	nicht signifikant

Es zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen Bindegewebsgehalt und Mastzellenzahl pro Gesichtsfeld bei allen Gruppen ($P < 0,01$ bzw. $P < 0,05$), ausgenommen die Gruppe der kastrierten, mit Östrogen und Progesteron behandelten Tiere im Stadium der Involution.

IV. Diskussion

1. Methodische Voraussetzungen

Das Punktzählverfahren ist eine Methode zur Bestimmung relativer Flächen oder Volumina, die von den zu untersuchenden Substanzen eingenommen werden. Grundlage der quantitativen Auswertung ist die Anzahl der auf die betreffenden Substanzen fallenden Treffer; diese verhält sich bei genügend umfangreichem Untersuchungsmaterial wie die Flächen dieser Strukturen und diese wiederum bei konstanter Schnittdicke wie die Volumina.

Die Voraussetzung für diese Bewertungen war in den vorliegenden Untersuchungen dadurch gegeben, daß alle Präparate dieselbe Schnittdicke hatten und das Zählnetz immer gleich stark vergrößert wurde. Es wurde also hierbei das relative Volumen der betreffenden Gewebsbestandteile pro Volumeneinheit gemessen. Dies bedeutet eine Konzentrationsangabe, die sich in Prozentzahlen ausdrücken läßt. Man muß sich aber immer vor Augen halten, daß hiermit keine Aussage über Absolutwerte gemacht werden kann. Es kann also durchaus sein, daß z.B. der Absolutgehalt des Bindegewebes in der Mamma zunimmt, während der Bindegewebsanteil pro Fläche abnimmt.

Bei dieser Methode müssen die zu untersuchenden Substanzen eine Voraussetzung erfüllen: sie müssen gut voneinander unterscheidbar sein. Dazu ist meist eine relativ starke Vergrößerung nötig. Ist diese Voraussetzung aber erfüllt, so eignet sich dieses Verfahren besonders zur

Schätzung der Ausbreitungsverhältnisse unregelmäßiger Strukturen, wie z.B. Bindegewebe und Parenchym (ATTARDI, 1953). Es hat dabei gegenüber der planimetrischen Messung den Vorteil der größeren Einfachheit und schnelleren Durchführbarkeit. Gegenüber der in letzter Zeit sehr viel angewandten Methode der DNS-Messung zeichnet es sich dadurch aus, daß wirklich die einzelnen Strukturen getrennt erfaßt werden, während bei der biochemischen DNS-Messung die Gesamtzahl der Zellen aller geweblichen Bestandteile erfaßt wird, da der DNS-Gehalt proportional zur Zellzahl ist (KIRKHAM, 1953; NAITO, 1958). Die DNS-Messung läßt also keine Differenzierung in einzelne Gewebskomponenten zu; trotzdem wird sie meist zur Bestimmung des Parenchymgehaltes herangezogen.

Die Genauigkeit des Punktzählverfahrens wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst:

1. Anzahl der Auswertungspunkte pro Gesichtsfeld.
Je größer die Anzahl der Auswertungspunkt ist, desto genauer wird die wahre Verteilung der untersuchten Gewebsbestandteile wiedergegeben. Es ist aber eine gewisse Überschaubarkeit zu fordern. Darum muß man ein Zählnetz wählen, das der gegebenen Fragestellung und der Größe der zu untersuchenden Strukturen angepaßt ist. In vorliegendem Fall erwies sich ein Zählnetz mit 25 Auswertungspunkten als zweckmäßig.
2. Anzahl der ausgewerteten Gesichtsfelder pro Prä-

parat.

Je größer die Anzahl der ausgewerteten Gesichtsfelder ist, desto größer ist natürlich wieder die Annäherung an die reale Verteilung der quantitativ erfaßten Gewebsbestandteile. In vorliegendem Fall erschienen 20 Gesichtsfelder pro Präparat ausreichend, da sich trotz Erweiterung der Anzahl der ausgezählten Gesichtsfelder der Mittelwert nicht wesentlich änderte.

3. Anzahl der Individuen pro Versuchsgruppe.

Je größer die Anzahl der Individuen pro Versuchsgruppe ist, desto weniger können individuelle Schwankungen das Versuchsergebnis beeinflussen. 8 bzw. 4 Tiere scheinen bei vorliegender Fragestellung auszureichen, denn die Standardabweichungen liegen jeweils in einem vertretbaren Bereich.

4. Histologische Bearbeitung.

Bei der Fixierung muß eine Schrumpfung und Quellung sorgfältig vermieden werden. Um diesen Einfluß möglichst gering zu halten, wurden alle Präparate in genau der gleichen Weise fixiert und gefärbt.

2. Histometrische Untersuchungsbefunde

a) Parenchym

Im Beginn der Behandlung mit Östrogen oder Östrogen-Progesteron-Gemisch kommt es bei kastrierten wie bei nicht kastrierten Tieren zu einem raschen Anstieg des relati-

ven Parenchymgehaltes und zu einem entsprechenden Abfall des relativen Fettgehaltes der Brustdrüse. Je länger die Behandlung fortgeführt wird, desto langsamer erfolgt der Zuwachs an Parenchym bis zu einem maximalen Wert, nach dem es sogar trotz weiterer Behandlung mit den Ovarialhormonen zu einer Abnahme kommt. Daraus läßt sich ablesen, daß die Milchdrüse besonders stark in unbehandeltem Zustand auf Hormongaben mit schnell erfolgreicher Proliferation reagiert. Ähnliche Beobachtungen machten auch ASTWOOD, GESCHICKTER u. RAUSCH (1937) allein aus morphologischer Sicht. Sie beschrieben eine beschleunigte Ausdehnung und Verzweigung des Gangsystems der Drüse bei Behandlung von kastrierten Ratten mit Östrogen. Dabei war bereits bei einer täglichen Gabe von $1/10 \gamma$ Östrogen ein Effekt sichtbar. Deshalb schlugen die Autoren vor, das Drüsenwachstum bei 8-10tägiger Behandlung als Index zur Entdeckung minimaler Dosen von Östrogen heranzuziehen. Sie machten jedoch keinen Versuch, diese Vorgänge quantitativ zu erfassen und damit zu objektivieren.

Auf die Schnelligkeit des Parenchymzuwachses hat auch das Ovar einen Einfluß. Projiziert man nämlich Abb. 2 auf Abb. 4A und Abb. 10 auf Abb. 14A wie es in Abb. 5 und 12 geschehen ist, so sieht man, daß die Kurven für das Parenchym bei den nicht kastrierten Tieren über den Kurven der kastrierten Tiere liegen. Eine Varianzanalyse ergab, daß diese Unterschiede in beiden Fällen sig-

nifikant sind. Dieses war zu erwarten; denn bei den nicht kastrierten Tieren kommt zu den injizierten Hormonen noch die eigene Hormonproduktion hinzu. Diese addieren sich in ihrer Wirkung, so daß aus der Differenz der Kurven die tiereigene Ovarialfunktion abzulesen ist. Auffallend jedoch ist, daß es bei der Projektion von Abb. 10 auf Abb. 14A zu einer Überschneidung der beiden Kurven etwa am 15. Tag kommt, d.h. nach dem 15. Tag ist bei den nicht kastrierten Tieren der relative Parenchymgehalt geringer als bei den kastrierten. Dieses ist der Ausdruck dafür, daß durch die kombinierte Wirkung von Östrogen und Progesteron in geeigneten Dosen ein hemmender Einfluß auf die Sekretion zustande kommt. Östrogen allein ruft diese Hemmung nicht in dem Maße hervor; folglich liegen die Kurven des Parenchymanteils bei Östrogenbehandlung zu jedem Zeitpunkt übereinander. Der geringe Hemmeffekt von Östrogen bei intakten Tieren wird aber durch Progesteron beträchtlich verstärkt (PERSSON, 1960), so daß es zu dieser Überschneidung der Kurven bei kombinierter Behandlung kommt.

Wie aus den Abb. 2, 4, 6, 8, 10, 11, 12 und 14 hervorgeht, erfolgt der Anstieg des Parenchyms in jedem Falle bis zu einem maximalen Wert. Dieser ist bei Östrogenbehandlung sowohl bei kastrierten als auch bei nicht kastrierten Tieren etwa um den 10. Tag herum erreicht, während er bei kombinierter Behandlung etwa am 20. Tag liegt. Auch ist der Höchstwert bei alleiniger Östrogen-

behandlung erheblich niedriger als bei Verabfolgung beider Ovarialhormone (68% für nicht kastrierte Tiere bzw. 55% für kastrierte Tiere bei Östrogenbehandlung gegenüber 74% für nicht kastrierte bzw. 85% für kastrierte Tiere bei kombinierter Östrogen-Progesteronbehandlung). Die Unterschiede sind statistisch signifikant. Dies ist der quantitativ erfaßbare Ausdruck dafür, daß mit Östrogen allein bei der Ratte kein normaler Aufbau der Milchdrüse erzielt werden kann. Es kommt vorwiegend zu vermehrtem Gangwachstum und Verzweigung der Gänge, aber nicht zu einer Läppchenbildung wie sie typisch ist für die Milchdrüse in der Schwangerschaft. Dazu bedarf es der beiden Ovarialhormone.

Eine Stimulation des Läppchen- und Alveolarwachstums der Mamma der Ratte ist aber nur bis zu einem bestimmten Zeitpunkt möglich. KIRKHAM u. TURNER (1954) sahen eine Entwicklung bis zum 21. Tag bei Verabfolgung von 1 γ Östrogen und 5 mg Progesteron. MOON, GRIFFITH u. TURNER (1959) berichten von 19 Tagen bei 1 γ Östrogen und 1 mg Progesteron. In vorliegenden Versuchen ist eine Stimulation des Parenchymwachstums mit 5 γ Östrogen und 1 mg Progesteron bis zu einem Zeitpunkt, der zwischen dem 20. und 25. Tag liegt, zu erreichen. Es zeigt sich also eine zeitliche Übereinstimmung mit den obengenannten Autoren, obwohl geringgradig differierende Dosen der Hormone gegeben wurden.

Wenn der maximale Wert der Stimulation erreicht ist, kann

man trotz fortdauernder Behandlung keine weitere Entwicklung des Parenchyms bewirken. Wie Abb. 4 und Abb. 11 zeigen, kommt es nach dem maximalen Wert bei hormonaler Weiterbehandlung zu einer Verminderung des Parenchymgehaltes und entsprechendem Anstieg des Fettgehaltes. Anscheinend reichen die Mengen der verabfolgten Hormone nicht mehr aus, die Proliferation und Sekretion zu perpetuieren. Das Drüsenparenchym scheint unter den beschriebenen Bedingungen, d.h. bei gleichbleibender Dosierung einem Zustand zu unterliegen, den man als "relative hormonale Insuffizienz" bezeichnen könnte. Demnach müßten zu diesem Zeitpunkt noch andere Hormone hinzugefügt werden, um einen Sekretionszustand zu erreichen, der einer Laktation entspricht. In diesem Zusammenhang werden verschiedene hypophysäre Hormone diskutiert, die mammogene Wirkung haben sollen; denn mit den Ovarialhormonen allein läßt sich bei hypophysektomierten Tieren kaum eine Wirkung auf die Milchdrüse erzielen (GOMEZ u. TURNER, 1936; REECE, TURNER u. HILL, 1936; LEONARD, 1943; FOLLEY, 1947a, 1947b und 1952). Das wohl wichtigste hypophysäre Hormon mit mammogener Wirkung ist Prolaktin. Ein vollständiger lobulo-alveolärer Parenchymaufbau ist ohne seine Mitwirkung nicht zu erreichen (LYONS et al., 1952; LYONS et al., 1953; FLUX, 1958; LYONS, 1958). LYONS et al. fanden auch, daß somatotropes Hormon (STH) und Glucocorticoide nötig sind. Östrogen und Progesteron wirken auf die Milchdrüse vorwiegend über die Freisetzung der mammo-

genen Hormone, aber sie haben auch eine geringe direkte Wirkung auf die Mamma.

In den vorliegenden Versuchen waren die Tiere aber nicht hypophysektomiert und trotzdem wurde der Parenchymaufbau nicht aufrechterhalten. ANDERSON et al. (1961) führen mögliche Erklärungen dafür an, daß Östrogen und Progesteron die Milchdrüse nicht so zu entwickeln vermögen, wie sie in der Schwangerschaft vorliegt: 1. Östrogen und Progesteron können bei den gegebenen Mengen keine adäquate Produktion und Freisetzung von Hormonen der Hypophyse bewirken. 2. Die Hormone der Placenta könnten Einfluß auf die Entwicklung der Mamma nehmen. 3. Während der normalen Schwangerschaft könnte eine größere Sensibilität der Tiere für Östrogen und Progesteron vorliegen.

Bei den Versuchen zur Involution (Abb. 8B und 14B) erkennt man zu Anfang eine starke Abnahme der Parenchymwerte, die dann anschließend langsamer abfallen bis sie ca. am 20. Tag der Involution wieder im Bereich der Werte von unbehandelten Tieren liegen. Die Involution beginnt also genau wie die Proliferation sehr rasch und strebt dann immer langsamer dem Endwert zu. Zu demselben Ergebnis kamen BÄSSLER u. FLÖRCHINGER (1966) durch Messung der Alveolarweite. Der Beginn der Involution ist gekennzeichnet durch eine starke Verkleinerung des Alveolarlumens; die Verkleinerungsrate wird dann mit fortschreitender Involution geringer.

Bei den vorliegenden Versuchen ist die Involution nach 20 Tagen weitgehend beendet. Dies gilt sowohl für die mit Östrogen als auch mit Östrogen und Progesteron behandelten Tiere. Am 20. Tag stimmen die Werte der Tiere beider Behandlungsgruppen nahezu überein, während sie vorher, bedingt durch den unterschiedlichen Entwicklungsgrad, weit differieren. Daraus folgt, daß die Involution bei vollausgebildeter Parenchymentwicklung, wie sie etwa bei kombinierter Behandlung nach 20 Tagen vorliegt, mit größerer Intensität beginnt, als wenn sie von einer weniger stark entwickelten Milchdrüse ausgeht.

b) Fettgewebe

In sämtlichen Versuchsabschnitten verhält sich der relative Fettgehalt ziemlich genau spiegelbildlich zu dem relativen Parenchymgehalt. Es liegt nahe, dies als rein passiven Verdrängungsprozess zu deuten; denn wenn in einem Gebiet eine Gewebskomponente zunimmt, muß zwangsläufig eine andere abnehmen. ELLIOTT u. TURNER (1950 und 1951) allerdings vertreten die Auffassung, es sei ein aktiver Prozess, wobei durch bestimmte Ausbreitungsfaktoren ("spreading factors") ein echter Gewebsumbau stattfindet. Sie wiesen diese Faktoren bei schwangeren Ratten nach; es soll sich um ein Protein handeln, dessen genaue Struktur noch unbekannt ist. Östrogene, Progesteron und Hypophysenextrakte erhöhen den Gehalt der Milchdrüse an "Ausbreitungsfaktor".

Der Schnittpunkt der Kurven für Parenchym und Fettgewebe kann als Zeichen für die Schnelligkeit der Proliferation oder Involution herangezogen werden. Man könnte die zu diesem Punkt gehörige Zeit in Analogie zur Halbwertszeit bei Umbauprozessen als Gleichwertszeit bezeichnen, da zu diesem Zeitpunkt gleiche Werte von Parenchym und Fettgewebe vorliegen. Je schneller der Auf- oder Abbau des Drüsengewebes erfolgt, desto kürzer ist diese Gleichwertszeit.

Wegen der engen Wechselbeziehung zwischen Parenchym und Fettgewebe bezeichnet DABELOW (1957) die Aufgabe des Fettgewebes in der Mamma der Ratte als Platzhaltefunktion. Zieht man jedoch durch den Schnittpunkt der Kurven für Parenchym und Fettgewebe die Symmetrielinie, wie es stellvertretend für alle Abbildungen in Abb. 2 geschehen ist, so sieht man, daß die vermeintliche Symmetrielinie immer etwas näher zur Kurve des Fettgewebes verlagert ist. Das Parenchym kann sich also nicht nur auf Kosten des Fettgewebes ausdehnen; es muß auch noch eine andere Komponente verdrängt werden, damit ein Gleichgewicht zwischen Auf- und Abbau besteht. Addiert man zu der Änderung des Fettgewebes die Änderung des Bindegewebes, so ist dieses Gleichgewicht vorhanden. Es muß also daraus geschlossen werden, daß nicht nur das Fettgewebe sondern auch das Bindegewebe Platzhaltefunktion ausübt, auch wenn vor der Entwicklung des Parenchyms an die Stelle des Bindegewebes zunächst Fettgewebe tritt.

c) Bindegewebe

Insgesamt sind die quantitativ erfaßbaren Änderungen des Bindegewebes gering; sie machen sich nur im Beginn der Proliferation bemerkbar. In Übereinstimmung damit fanden HARKNESS u. HARKNESS (1956), daß der Kollagengehalt der Brustdrüse ziemlich konstant bleibt mit nur sehr geringem Anwachsen bei der Laktation und Involution. Im zellulären Metabolismus dagegen ist schon nach 15 Minuten ein Effekt von Östrogen auf das Bindegewebe sichtbar (SCHIFF, 1966). Auch ändern die Hormone Konsistenz und Festigkeit des Bindegewebes (GERSH u. CATCHPOLE, 1949; CATCHPOLE, 1966). Dieses sind aber Vorgänge, die sich in einer quantitativen Analyse, wie sie hier vorgenommen wurde, nicht niederschlagen. Der von ASTWOOD u. GESCHICKTER (1938) und von SCHIFF (1966) beschriebene Effekt, daß es nach kontinuierlicher Gabe von Östrogen über lange Zeit zu einer Fibrose kommt, ist in diesen Versuchen noch nicht erkennbar. Insbesondere ergab sich, wie aus allen Kurvendarstellungen ersichtlich ist, keine sinnfällige Vermehrung der mesenchymalen Bestandteile im Drüsenkörper der Mamma. Eine Vermehrung des interlobulären und circumductalen Bindegewebes ist somit nicht erfaßbar. Jedoch wird bei einer vergleichenden histologischen Untersuchung der Mammapräparate der verschiedenen Versuchsgruppen deutlich, daß sich mit der zunehmenden Rückbildung nach hormonaler Stimulation der Brustdrüse

herdförmig, d.h. in der Umgebung peripherer Läppchen oder Drüsengänge Fibrosierungen abzeichnen. Dabei gewinnt man den Eindruck, daß durch die Retention des Sekretes und daß durch den Übergang von Sekret in das Mesenchym örtliche Reizwirkungen statthaben, die diese herdförmigen mesenchymalen Reaktionen auslösen. Gemessen an der gesamten Fläche der Drüse jedoch wirken sich derartige Reaktionen nicht oder nicht wesentlich auf den quantitativen Kurvenverlauf aus. Die hier beschriebenen Reaktionen in der Mamma sind selbstverständlich nur für die Milchdrüse der Ratte gültig. Würde bei diesem Tiere nach jeder Laktation, die man mit der hormonalen Situation dieser Versuche vergleichen könnte, eine stärkere Sklerosierung die Folge sein, so wäre nach mehreren Graviditäten die Entwicklung eines festen, bindegewebigen Drüsenkörpers der Mamma zu erwarten. Nach den Untersuchungen von SCHRIEVER (1969) ist es jedoch so, daß auch histologisch eine flächenhafte oder grobfaserige Sklerosierung nicht statthat, sondern daß sich um die kleineren und größeren Milchgänge der Mamma circuläre Bindegewebsscheiden ausbilden. Diese Befunde würden den erwähnten herdförmigen Fibrosierungen vorliegender Versuche entsprechen.

d) Mastzellen

Die Kurve für die Anzahl der Mastzellen pro Gesichtsfeld läuft in allen Versuchsabschnitten nahezu parallel

zu der Kurve für den relativen Bindegewebsgehalt.

Eine Korrelationsrechnung ergab, daß eine enge Korrelation zwischen Bindegewebsgehalt und Mastzellen besteht, und zwar in der Art, daß eine Abnahme des Bindegewebes auch zu einer Abnahme der Mastzellen führt. Zu Beginn der Proliferation kommt es zu einem starken Abfall der Mastzellenkonzentration, die dann etwa auf einem konstanten Wert bleibt. Auch nach Beendigung der Involution wird der Mastzellengehalt von unbehandelten Tieren nicht mehr erreicht. Das läßt den Schluß zu, daß bei juvenilen Ratten die Mastzellenkonzentration den höchsten Wert hat und durch eine Schwangerschaft beträchtlich abnimmt. Dies läßt sich wohl nicht allein auf eine Abnahme der Mastzellen mit fortschreitendem Alter zurückführen (CONSTANTINIDES u. RUTHERDALE, 1957; WEXLER, 1964; ASBOE-HANSEN, 1968; FERNEX, 1969), sondern muß im Zusammenhang mit den Umbauvorgängen in der Mamma gesehen werden.

Über den direkten Einfluß der Sexualhormone auf die Anzahl der Mastzellen herrschen noch unterschiedliche Meinungen. Eine Abnahme der Mastzellen in den verschiedensten Organen wird von vielen Autoren beschrieben (BAGLIONI, 1952; WESTIN, 1955; WESTIN u. ODEBLAD, 1956; CONSTANTINIDES u. RUTHERDALE, 1957; BERGSTROM et al., 1958; SMITH, 1963). Keinen Einfluß auf die Mastzellenzahl und -morphologie in der Haut und im Mesenterium bei Ratten und Mäusen sahen SMITH u. LEWIS (1958) und JOHANSSON u. WESTIN (1959); von einer Zunahme in Lymphknoten und sub-

kutanem Bindegewebe berichten ARVY (1955), SCHIFF u. BURN (1961) und BOSEILA (1963).

In den vorliegenden Versuchen sieht man eine Abnahme der Mastzellenkonzentration zu Beginn der Behandlung sowohl mit Östrogen allein als auch mit Östrogen und Progesteron in Kombination. Dabei bleibt es offen, ob die Abnahme durch die Hormone direkt bedingt ist oder auf den durch die Hormone verursachten Umbauvorgängen beruht.

V. Zusammenfassung

Die Brustdrüse juveniler weiblicher Albinoratten wurde mit Östrogen bzw. mit Östrogen und Progesteron in Kombination 5 bis 60 Tage lang stimuliert. Die während der Proliferation und der sich anschließenden Involution auftretenden Veränderungen des Parenchym-, Fettgewebs-, Bindegewebs- sowie des Mastzellgehaltes sind mit dem Punktzählverfahren nach CHALKLEY (1943) untersucht worden.

Dies führte zu folgenden Ergebnissen:

1. Der Parenchymgehalt in der Brustdrüse steigt besonders stark in den ersten Tagen der Hormonbehandlung und strebt dann langsamer einem Endwert zu.
2. Bei kastrierten mit Östrogen behandelten Tieren ist der Parenchymanteil während 20tägiger Stimulation zu jedem Zeitpunkt im Mittel größer als bei nicht kastrierten entsprechend behandelten Tieren. (Varianzanalyse: $P < 0,01$).
3. Bei kombinierter Östrogen-Progesteronbehandlung ist der Parenchymanteil der Brustdrüse von nicht kastrierten Tieren zunächst größer als der von kastrierten Tieren; am 20. Tag ist er im Mittel geringer. Dieses wird durch die laktationshemmende Wirkung von Progesteron erklärt und ließ sich varianzanalytisch als Wechselwirkung sichern ($P < 0,01$).
4. Sowohl bei kastrierten wie bei nicht kastrierten Tieren steigt der Parenchymgehalt bis zu einem maxima-

- len Wert, der trotz weiterer hormonaler Stimulation nicht aufrechterhalten wird.
5. Der maximale Parenchymgehalt stellt sich bei alleiniger Östrogenbehandlung früher ein und ist statistisch signifikant ($P\ 0,01$) geringer als bei kombinierter Östrogen-Progesteronbehandlung.
 6. Die Involution nach hormonaler Stimulation mit weiblichen Sexualhormonen beginnt mit einem in sehr kurzer Zeit einsetzenden und intensiven Abfall des Parenchymgehaltes, der dann langsamer dem Endwert der ruhenden Brustdrüse zustrebt.
 7. Die Intensität der Rückbildung ist bei vollausgebildeter Parenchymentwicklung größer als bei einer weniger stark entwickelten Brustdrüse.
 8. Der Fettgewebsgehalt verhält sich in allen Versuchsabschnitten nahezu reziprok zum Parenchymgehalt.
 9. Der Schnittpunkt der Kurven für Parenchym und Fettgewebe ist als Zeichen für die Schnelligkeit der Proliferation oder Involution aufzufassen. Die dazugehörige Zeit läßt sich als Gleichwertszeit bezeichnen.
 10. Auf Grund der Kurvenverläufe ist zu folgern, daß neben dem Fettgewebe auch das Bindegewebe eine sog. Platzhaltefunktion ausübt.
 11. Die Veränderungen des Bindegewebsgehaltes sind quantitativ nicht so stark ausgeprägt; morphologisch lassen sich jedoch im Laufe der Involution herdförmige Fibrosierungen erkennen.

12. Die Anzahl der Mastzellen pro Gesichtsfeld nimmt zu Beginn der Behandlung ab und bleibt dann etwa konstant.
13. Es bestehen innerhalb der einzelnen Gruppen deutliche Korrelationen zwischen dem Bindegewebsgehalt und der Anzahl der Mastzellen pro Gesichtsfeld, insofern als bei einer Abnahme des Bindegewebsgehaltes auch die Mastzellenzahl abnimmt.

VI. Literature

ANDERSON, R.R., A.D. BROOKRESON and C.W. TURNER:

Experimental growth of mammary gland in male and female mice.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 106, 567-570 (1961).

ARVY, L.:

Effect of injections of oestrogen on mast cells of white mouse.

Nature, London 175, 506 (1955).

ASBOE-HANSEN, G.:

Mast cells in health and disease.

Bull. N.Y. Acad. Med. 44, 1048-1056 (1968).

ASTWOOD, E.B. and C.F. GESCHICKTER:

Changes in the mammary gland of the rat produced by various glandular preparations.

Arch. Surg. 36, 672-697 (1938).

ASTWOOD, E.B., C.F. GESCHICKTER and E.O. RAUSCH:

Development of the mammary gland of the rat.

Amer. J. Anat. 61, 373-405 (1937).

ATTARDI, G.:

Über neue, rasch auszuführende Verfahren für Zellgrößenmessung.

Acta anat., Basel 18, 177-194 (1953).

BAGLIONI, T.:

Ulteriori rilievi sul comportamento delle mastzellen del ratto.

Tumori 38, 267-274 (1952).

BÄSSLER, R. und J. FLÖRCHINGER:

Histometrische Studien an der laktierenden Milchdrüse.

Arch. Gynäk. 203, 366-399 (1966).

BENSON, G.K., A.T. COWIE, C.P. COX and S.A. GOLDZVEIG:

Effect of oestrone and progesterone on mammary
development in the guinea-pig.

J. Endocr. 15, 126-144 (1957).

BERGSTRÖM, G., H. JOHANSSON and B. WESTIN:

The occurrence of mast cells in the mouse uterus in
prolonged oestrogenic treatment.

Acta path. microbiol. Scand. 42, 198-200 (1958).

BOSEILA, A.-W.A.:

Hormonal influence on blood and tissue basophilic
granulocytes.

Ann. N.Y. Acad. Sc. 103, 394-408 (1963).

CATCHPOLE, H.R.:

Effect of hormones on connective tissue.

Fed. Proc. 25, 1144-1145 (1966).

CHALKLEY, H.W.:

Method for the quantitative morphologic analysis
of tissues.

J. nat. Cancer Inst., Wash. 4, 47-53 (1943).

CONSTANTINIDES, P. and J. RUTHERDALE:

Effects of age and endocrines on the mast cell
counts of the rat myocardium.

J. Gerontol. 12, 264-269 (1957).

COWIE, A.T.:

The relative growth of the mammary gland in normal, gonadectomized and adrenalectomized rats.

J. Endocr. 6, 145-157 (1949).

CURTISS, C.:

Factors influencing lobulo-alveolar development and mammary secretion in the rat.

Endocrinology 45, 284-285 (1949).

DABELOW, A.:

Die Milchdrüse. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie. Hrsg. von W.v.MÖLLENDORFF und W.BARGMANN. Bd. 3. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1957.

DIXON, W.J.:

Biomedical computer programs.

Los Angeles: University of California 1960.

ELLIOTT, J.R. and C.W. TURNER:

Observations of a spreading factor present in mammary gland extracts.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 75, 384-387 (1950).

ELLIOTT, J.R. and C.W. TURNER:

Some hormones involved in elaboration or activation of the mammary spreading factor.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 77, 320-323 (1951).

FERNEX, M.:

The mast cell system. Its relationship to atherosclerosis, fibrosis, eosinophils.

Basel-New York: S. Karger 1969.

FLUX, D.S.:

Mammary gland growth in male mice of the CHI strain after hypophysectomy and castration.
J. Endocr. 17, 300-306 (1958).

FOLLEY, S.J.:

Endocrine control of the mammary gland. I. Mammary development.
Brit. med. Bull. 5, 130-134 (1947a).

FOLLEY, S.J.:

Recent researches on the physiology of mammary development and function.
Proc. Roy. Soc., London, Biol. Sc. 40, 903-906 (1947b).

FOLLEY, S.J.:

Aspects of pituitary-mammary gland relationships.
Recent Progr. Hormone Res., N.Y. 7, 107-137 (1952).

FOLLEY, S.J.:

The physiology and biochemistry of lactation.
Edinburgh: Oliver and Boyd 1956.

GERSH, J. and H.R. CATCHPOLE:

Organisation of ground substance and basement membrane and its significance in tissue injury, disease and growth.
Amer. J. Anat. 85, 457-521 (1949).

GOMEZ, E.T. and C.W. TURNER:

Non-effect of estrogenic hormones on mammary gland of hypophysectomized guinea-pig.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 34, 320-322 (1936).

HARKNESS, M.L.R. and R.D. HARKNESS:

Effect of pregnancy and lactation on collagen
content of mammary gland of rat.

J. Physiol. 132, 476-481 (1956).

HAUG, H.:

Die Treffermethode, ein Verfahren zur quantitativen
Analyse im histologischen Schnitt.

Zschr. Anat. Entwickl.gesch. 118, 302-312 (1955).

JOHANSSON, H. and B. WESTIN:

The influence of testosterone and oestradiol on the
occurrence of mast cells in the mouse uterus.

Acta path. microbiol. Scand. 40, 413-416 (1957).

KIRKHAM, W.R. and C.W. TURNER:

Nucleic acids of the mammary glands of rats.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 83, 123-126 (1953).

KIRKHAM, W.R. and C.W. TURNER:

Induction of mammary growth in rats by estrogen
and progesterone.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 87, 139-141 (1954).

LEONARD, S.L.:

Stimulation of mammary glands in hypophysectomized
rats by estrogen and testosterone.

Endocrinology 32, 229-237 (1943).

LE ROY, H.:

Vereinfachte Regel zur Bestimmung des korrekten
F-Tests beim Faktorenversuch.

Schweiz. Landw. Forsch. 3, 277-281 (1965).

LYONS, W.R.:

Hormonal synergism in mammary growth.

Proc. Roy. Soc., London, Biol. Sc. 149, 303-325 (1958).

LYONS, W.R., C.H. LI and R.E. JOHNSON:

The enhancing effect of somatotropin on the mammary growth induced in rats with estrin, progestin and mammotropin.

J. Clin. Endocr. 12, 937 (1952).

LYONS, W.R., C.H. LI, R.D. COLE, B.S. and R.E. JOHNSON:

Some of the hormones required by the mammary gland in its development and function.

J. Clin. Endocr. 13, 836-837 (1953).

MACDONALD, G.J. and R.P. REECE:

Area measurement of rat mammary glands.

J. Dairy Sc. 43, 1658 (1960).

MEUNIER, J.M. et J. ROUAULT:

Action de variations hormonales sur la glande mammaire développée expérimentalement.

Compt. rend. Soc. biol., Paris 150, 1541-1544 (1956).

MOON, R.C., D.R. GRIFFITH and C.W. TURNER:

Normal and experimental growth of the rat mammary gland.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 101, 788-790 (1959).

MOSZKOWICZ, L.:

Über den monatlichen Zyclus der Brustdrüse.

Arch. klin. Chir. 2, 374-481 (1926).

MUNFORD, R.E.:

A review of anatomical and biochemical changes in the mammary gland with particular reference to quantitative methods of assessing mammary development. Dairy Sc. Abstr. 26, 293-304 (1964).

NAITO, M.J.:

Histological changes in the mammary gland of guinea pigs during lactation.

J. Dairy Res. 25, 392-396 (1958).

PERSSON, B.H.:

The effect of combined estrogen-progesterone treatment on the function and structure of mammary glands in lactating rats.

Acta Soc. med. Upsal. 65, 101-115 (1960).

REECE, R.P., C.W. TURNER and R.T. HILL:

Mammary gland development in the hypophysectomized albino rat.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 34, 204-207 (1936).

RICHARDSON, K.C.:

Measurement of the total area of secretory epithelium in the mammary gland of the goat.

J. Endocr. 2, 170-184 (1953).

ROSENBERG, A.:

Über menstruelle, durch das Corpus luteum bedingte Mammaveränderungen.

Frankf. Zschr. Path. 27, 466-506 (1922).

SCHIFF, M.:

The influence of estrogens on connective tissue. In:
Hormones and connective tissue. Hrsg. von G.ASBOE-HANSEN.
Kopenhagen: Scandinavian University Books 1966.

SCHIFF, M. and H.F. BURN:

The effect of estrogens on mast cells and encymes in
connective tissue metabolism in humans.
Laryngoscope, London 71, 765-780 (1961).

SCHRIEVER, D.H.:

Histochemische Untersuchungen am Bindegewebe der
Mamma während physiologischer Funktionsphasen.
Med. Diss. Mainz 1969.

SELYE, H.:

Activity of progesterone in spayed females not
pretreated with estrin.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 43, 343-344 (1940).

SHINHA, Y.N. and H.A. TUCKER:

Mammary gland growth of rats between 10 and 100 days
of age.
Amer. J. Physiol. 210, 601-605 (1966).

SILVER, M.:

A quantitative analysis of oestrogen in mammary
development in the rat.
J. Endocr. 10, 17-34 (1953).

SMITH, D.E.:

The tissue mast cell.
Internat. Rev. Cytol. 14, 327-386 (1963).

SMITH, D.E. and Y.S. LEWIS:

Influence of hormones and x-rays upon the tissue mast cell.

Experientia, Basel 14, 335-336 (1958).

WESTIN, B.:

The influence of some ovarian hormones on the occurrence of mast cells in mouse uterus.

Acta path. microbiol. Scand. 36, 337-342 (1955).

WESTIN, B. and E. ODEBLAD:

The acute influence of some ovarian hormones on the occurrence of mast cells in the mouse vagina.

Acta path. microbiol. Scand. 39, 81-84 (1956).

WEXLER, B.C.:

Myocardial mast cell changes in arteriosclerotic rats.

Arch Pathol., Chicago 78, 46-52 (1964).

L e b e n s l a u f

Am 6. März 1947 wurde ich als Tochter des Chirurgen Dr. med. Hermann Blume und seiner Ehefrau Dr. med. Ilse Blume, geb. Berger, in Esens/Ostfriesland geboren. Von Ostern 1953 bis Ostern 1957 besuchte ich die Volksschule in Esens, anschließend bis zum Abitur im Frühjahr 1966 den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Gymnasiums Ulricianum in Aurich.

Im Sommersemester 1966 immatrikulierte ich mich in der Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Dort legte ich nach dem Wintersemester 1966/67 das Vorphysikum und nach dem Sommersemester 1968 das Physikum ab.

Zur klinischen Ausbildung blieb ich in Mainz. Ich habe vor, nach dem Sommersemester 1971 das medizinische Staatsexamen abzulegen.

Für sachkundige Beratung in statistischen
Fragen bin ich Herrn Dr. Michaelis vom In-
stitut für medizinische Statistik und Doku-
mentation der Universität Mainz (Direktor:
Prof. Dr. Dr. S. Koller) sehr dankbar.

